

# 结直肠癌肺转移多学科综合治疗 专家共识(2018 版)

中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会

**摘要:**肝和肺是结直肠癌远处转移的常见部位。二者的预后和生物学特征不同。已有很多研究来优化肝转移的治疗策略,但是,关于肺转移应如何处理的文献非常有限。因此,我们邀请了 100 余位专家,最终达成结直肠癌肺转移的管理共识。本共识推荐肺转移的诊断和鉴别诊断方法,也提供对于性质未明肺结节的处理流程。在定义不同类型肺转移的基础上,专家组针对各种常见的临床状况提供详细的多学科治疗策略。在可根治的肺转移中,本共识着重讨论可根治性肺转移的局部治疗选择以及围手术期方案;在不可根治性的肺转移中,则讨论姑息性局部治疗的地位,并推荐全身系统治疗的合适方案。希望这一共识可以更好地帮助中国肿瘤医师处理结直肠癌肺转移。

**关键词:**结直肠癌;肺转移;共识;中国;多学科治疗

中图分类号:R735.3 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2018)06-0487-15

## Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2018 edition)

Chinese Society of Multidisciplinary Team, Branch of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association;  
The Committee of Colorectal Cancer, China Anti-Cancer Association

**Abstract:** Liver and lungs are the most common sites of distal metastases of colorectal cancer (CRC). Liver metastases and lung metastases are different in prognosis and biological features. Lots of studies have been currently published on optimizing management of liver metastases, however, only limited literatures are available on the management of lung metastases. Therefore, we invited more than 100 well-experienced oncologists to reach a consensus on the management of lung metastases. This consensus recommended approaches of diagnosis and differential diagnosis and provided management strategies for indeterminate pulmonary nodules. With different subtypes of lung metastases defined, detailed recommendations of multidisciplinary therapies for common clinical situations are provided. For patients with curable diseases, it has been clarified how to choose ablation treatments and preoperative therapies. In patients who cannot be cured, the role of palliative local treatments and recommended proper systemic therapies are discussed. It is hoped that this consensus can help oncologists in China to better deal with colorectal cancer with lung metastases.

**Key words:** colorectal cancer; lung metastases; consensus; China; multidisciplinary therapy

### 1 结直肠癌肺转移概论和流行病学

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率逐年上升。2015年,我国CRC发病率和死亡率均位于所有恶性肿瘤的第5位<sup>[1]</sup>。CRC发病率升高的

特点在大城市尤为明显,已经上升为上海地区的第二高发肿瘤。近年来,随着胸部CT检查的广泛应用,被诊断为肺转移的结直肠癌患者比例也越来越高。法国1976年至2005年的数据显示,肺转移占所有转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的6.3%<sup>[2]</sup>;意大利1994年至2010年的数据显示,初发肺转移的mCRC诊断比例已经上升至29.2%<sup>[3]</sup>。北京大学肿瘤医院1996年至2017年的回顾性资料显示,肺转移病例占有mCRC的32.9%,而初发肺转移的患者达24.5%<sup>[4]</sup>。目前,

收稿日期:2018-11-13

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.06.001

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0905302)

\*通信作者 金晶 E-mail: jinjing@csc.org.cn; 顾晋 E-mail: zlgujin@126.com; 沈琳 E-mail: shenlin@bjmu.edu.cn

肺脏已经成为仅次于肝脏的第二常见转移部位。由于直肠癌患者更容易发生肺转移<sup>[2,5]</sup>,且我国的直肠癌比例(近50%)高于欧美国家(约30%)<sup>[6-9]</sup>,故结直肠癌肺转移的诊断和治疗对于我国而言是一个更为重要的临床问题。

与其他远处转移不同,肺转移病变相对生长较慢,总体预后较好<sup>[10]</sup>,因而不能完全参考其他部位(肝和腹膜等)转移的治疗模式;但目前无论是国际还是国内,均无针对结直肠肺转移的指南规范或专家共识。因此,中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会和中国抗癌协会大肠癌专业委员会召集国内相关领域专家,结合国内外研究报道以及专家的临床实践经验和认识,充分进行讨论商榷,达成共识以便推荐结直肠癌肺转移的最佳多学科诊疗模式。

按照肺转移和原发灶的出现时间,肺转移可分为同时性转移和异时性转移。基于对肝转移预后的研究,通常将这一时间段界定为3~6个月,但这种界定在肺转移中充满争议<sup>[2,5,11-12]</sup>。法国一项30年的调查发现,对于所有肺转移人群而言,同时性肺转移的5年生存率稍高于异时性肺转移(以原发灶切除术后3个月为分界),分别为6.9%和4.6%<sup>[2]</sup>;对于可切除性肺转移而言,异时性肺转移的预后似乎优于同时性肺转移<sup>[13-15]</sup>。本共识从临床可操作性的角度考虑,参考最新肝转移的治疗模式<sup>[16]</sup>,将同时性肺转移定义为在初始结直肠癌分期检查时发现的肺转移;将异时性肺转移定义为基线检查后发现的肺转移。

按照肺转移和其他远处转移的先后顺序,肺转移分为初发转移和非初发转移。初发肺转移定义为肺脏作为首个远处转移脏器的情况,无论是否伴有其他远处转移,包括所有的同时性肺转移和初发异时性肺转移(原发灶切除术后出现的转移和术前新辅助治疗期间出现的肺转移),占有肺转移的74.4%<sup>[4]</sup>,是本共识的主要讨论范畴。非初发肺转移的患者则是在其他转移性疾病治疗过程中出现肺转移,均属于异时性肺转移。

按照是否伴随肺外转移,肺转移分为单纯性肺转移和非单纯性肺转移;前者不伴肺外转移(无论是否存在原发灶),后者伴有肺外转移(无论是否存在原发灶)。

初发肺转移患者中,单纯性肺转移占37.7%~44.5%,其中仅有21.1%~32.5%的患者可以接受肺转移灶的根治性治疗<sup>[3,4]</sup>;其余的单纯性肺转移患

者无根治性治疗机会,对于该部分人群,全身治疗如何选择、肺转移灶是否可行其他局部治疗以及结直肠癌原发灶如何处理等问题均存在较大争议。非单纯性肺转移患者中,38.6%~55.5%为合并肝转移<sup>[3,4]</sup>,其中绝大多数患者无法行所有转移灶的根治性治疗。仅对原发灶和(或)肝转移灶进行局部治疗是否带来生存期获益这种常见的临床问题未能得到很好的解答(不同肺转移定义参见“附录”)。本共识主要针对以上问题进行临床诊疗决策的推荐;此外,针对非初发肺转移中的一些特殊问题,如肝转移切除术后肺转移的处理,本共识也会涉及。

## 2 结直肠癌肺转移诊断与鉴别诊断

### 2.1 影像学诊断

2.1.1 诊断方法 除非出现癌性淋巴管炎和大面积胸膜转移等,结直肠癌肺转移患者一般不会出现呼吸道症状和体征。因此,推荐高分辨率胸部CT检查,不建议采用其他影像检查方法如胸片和MRI检查。推荐增强胸部CT扫描诊断纵隔及肺门淋巴结转移。

2.1.2 诊断指标与风险因素 直接影像诊断:位于双肺外带及下野,>5 mm,边界清楚,分叶或短毛刺的实性或磨玻璃样结节<sup>[17-20]</sup>。

支持诊断危险因素:发病年龄>70岁、双肺多发结节、异时性肺内结节、胸膜增厚或积液、直肠癌(特别是中低位癌)、局部进展期结直肠癌(特别是侵犯肠壁外血管)、淋巴结分期较晚、原发灶血管淋巴管浸润、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平升高、原发灶为KRAS突变、已存在肝脏转移或其他肺外转移灶等<sup>[2,5,12,14,19-25]</sup>。

癌性淋巴管炎:位于边缘的血管气管束不规则或结节样增厚,小叶间隔均匀或结节样增厚,但肺小叶形态正常呈多角形改变,区域淋巴结肿大;其他征象为肺内散在结节、胸膜肥厚及胸腔积液。

鉴别诊断:结直肠癌肺转移需与其他良恶性结节鉴别,如原发性肺癌、良性非特异性结节、感染性病变以及免疫性疾病。

2.1.3 胸部CT影像无法明确性质的肺结节(indeterminate pulmonary nodules, IPN) IPN的诊断:推荐由≥2名影像科专家进行阅片<sup>[20]</sup>,并与临床医师讨论,结合风险因素、随访情况及病理检查等综合判断结节性质。

肺转移相关风险因素:同“2.1.2 诊断指标与风险因素-支持诊断危险因素”。

IPN的随访:建议扫描设备和方法随访中保持

一致。危险因素较多时,每 3 个月行胸部 CT 扫描;危险因素较少时,频次与原发肿瘤保持一致;如确认为良性结节,不再密切随访。(1)经随访倾向肺转移瘤:肿瘤体积增大及增多;化疗期间,肿瘤体积缩小或减少,但不排除良性结节可能。(2)经随访倾向良性结节:化疗结束或未行化疗,IPN 无变化。(3)经随访不能定性:推荐 PET 或 PET/CT 检查;但 < 1 cm 或磨玻璃样结节不推荐使用 PET 检查。(4)对于经密切的临床和影像学随访仍无法定性的 IPN,且其定性将改变临床治疗决策时,推荐行病理检查:可手术完全切除者,推荐多学科讨论后手术切除所有病灶;不可手术完全切除者,推荐支气管镜下活检(中心型病灶)或 CT 引导下活检(周围型病灶)。

#### 2.1.4 肺外病灶的评估

肺脏是结直肠癌第 2 位转移靶器官,而肝脏是第 1 位转移靶器官,因而需首先明确是否存在肝脏转移。另外,确诊结直肠癌肺转移患者比其他患者更容易出现脑转移和骨转移<sup>[4,26-28]</sup>,因而出现相关症状时,要进行相应检查排除脑转移或骨转移。

## 2.2 病理学诊断及分子生物标志物检测

结直肠癌肺转移病理上:高中分化腺癌腺腔常较为宽大,被覆上皮常较高大,腺腔常包含细胞碎屑及坏死物,部分可形成筛状结构。肺原发浸润性腺癌以腺泡状生长方式居多,腺腔相对较小,被覆细胞常呈鞋钉样,周围常可见贴壁样生长的原位腺癌结构。对于分化差的转移性结直肠腺癌,以及特殊类型腺癌,如黏液腺癌、印戒细胞癌与肺原发低分化腺癌、黏液腺癌及印戒细胞癌形态学难以区分,可依赖免疫组织化学及详细临床病史加以鉴别。临床常用一组抗体来鉴别结直肠癌肺转移和原发性肺腺癌,其中结直肠癌肺转移阳性的抗体有细胞角蛋白 20 (cytokeratin 20, CK20)、尾型同源核转录因子 2 (caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2) 和特殊富含 AT 序列结合蛋白 2 (special AT-rich sequence binding protein 2, SATB2) 等,而原发性肺腺癌阳性的抗体有细胞角蛋白 7 (cytokeratin 7, CK7)、甲状腺转录因子 1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1) 和胃酶样天冬氨酸蛋白酶 A (napsin-A) 等<sup>[29]</sup>。若基因检测显示出原发性肺癌的特异性突变,可能对鉴别诊断有所帮助。

推荐常规进行 KRAS、NRAS、BRAF 以及微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 或错配修复 (mismatch repair, MMR) 蛋白的检测。因为 KRAS 突变参与到肺转移的发生,所以肺转移患者的

KRAS 突变频率较高<sup>[14]</sup>,但需要注意的是,在原发灶-肺转移灶的配对队列中,KRAS 基因状态的一致率为 67.6% ~ 88.2%,低于原发灶与非肺转移灶的一致率<sup>[30-31]</sup>,因而根据原发灶的 KRAS 状态决定靶向药物使用时可能存在偏差。肺转移人群的 MMR 蛋白缺失 (deficiency of mismatch repair, dMMR) 或高度微卫星不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 的比例缺少大规模数据。一项研究发现在 66 例肺转移患者中,无 1 例为 MSI-H<sup>[32]</sup>;另一项回顾性研究中,共有 113 例肺转移患者的 MMR 状态已知,其中 dMMR 比例为 14.2%<sup>[4]</sup>。此外,考虑到肺转移者更容易出现人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的高表达<sup>[33]</sup>,且 HERACLES 和 MyPathway 研究中对于 HER2 扩增/过表达的患者使用双药抗 HER2 治疗的良好前景<sup>[34-35]</sup>,也推荐常规进行 HER2 免疫组织化学检测。

对于肺转移患者,由于其分子特征与原发灶具有一定的差异,因而在有条件的情况下,可考虑进行肺转移灶的相关分子检测,以更好地帮助肿瘤医师制定治疗方案。但对于无法获得转移灶组织标本者,此时可考虑使用液体活检技术进行相关基因及分子标志物的检测<sup>[36]</sup>。但是,这一策略并没有获得大样本临床研究的验证,且其结果解读尚存在一定争议。

## 3 结直肠癌肺转移多学科综合治疗 (multidisciplinary therapy, MDT) 总则

### 3.1 概述

由于肺转移数量、位置、大小、原发灶、肺外转移以及基因分型等多种因素均影响预后与治疗决策,因此需要在多学科讨论的模式下进行综合治疗。治疗手段包括全身药物治疗、根治性局部治疗 [如 R0 手术切除、立体定向放疗 (stereotactic body radiation therapy, SBRT) 和消融术等] 和局部姑息性治疗。多学科讨论应结合患者临床特点和医疗资源可及性,确定治疗目的,从而制定合理有序的治疗综合策略;在治疗过程中,要关注肿瘤的生物行为、对治疗的反应及肺外转移病灶情况,及时调整治疗预期和方案。因为目前尚缺乏高级别的临床证据,因而本共识鼓励各肿瘤中心在多学科团队的指导下开展前瞻性临床研究,并鼓励患者积极参与。

尽管肺转移本身的发展较慢,往往不是影响生存和预后的主要因素,但是 MDT 团队需要警惕肺内癌性淋巴管炎的可能。这种类型的肺内转移预后极差,通常这部分患者不推荐任何肿瘤病灶的局部治

疗;全身系统药物治疗是主要治疗方案,应该根据患者病史、体力状态和基因状态决定使用药物,尽可能选择更有效的药物治疗方案。本共识在后续的讨论中,不包括此种特殊类型的肺转移。此外,在诊断治疗过程中,若原发灶或局部复发病灶存在出血、穿孔和梗阻等紧急情况,建议对这些紧急并发症的处理后(处理手段可包含手术切除、支架植入和结肠造口等),再按照无症状患者的处理流程进行治疗。后续讨论中,针对的均为无原发灶/局部复发紧急并发症的患者。

### 3.2 同时性肺转移

同时性肺转移均为初发肺转移。这部分患者的治疗不仅需要考虑转移病灶的治疗,也要兼顾原发灶的处理。治疗初始阶段,首先由MDT判断各转移灶和原发灶是否可根治性切除,通常先给予全身系统药物治疗了解治疗反应及肿瘤的生物学行为,再综合决定是否对技术上可达到无肿瘤状态(no evidence of disease, NED)的患者进行所有病灶的根治性治疗。对于无法达到NED状态的患者,在全身疾病控制良好时,推荐在MDT的指导下决定是否行局部病灶的处理(图1)。

### 3.3 初发异时性肺转移

异时性肺转移主要包括原发灶切除术后出现的转移,若肺转移同时伴有局部复发,在局部复发可再次行根治性治疗(如R0切除或根治性局部放疗)时,则可将局部复发病灶等同于原发灶进行处理,具体原则参考“3.2 同时性肺转移”;若局部复发无法行根治性治疗,则将其等同1处不可切除的转移灶

进行处理。具体的综合治疗原则详见图2。

初发异时性肺转移也包括在术前新辅助治疗期间出现的肺转移(主要为直肠癌),此时的治疗原则参考“3.2 同时性肺转移”(图1)。

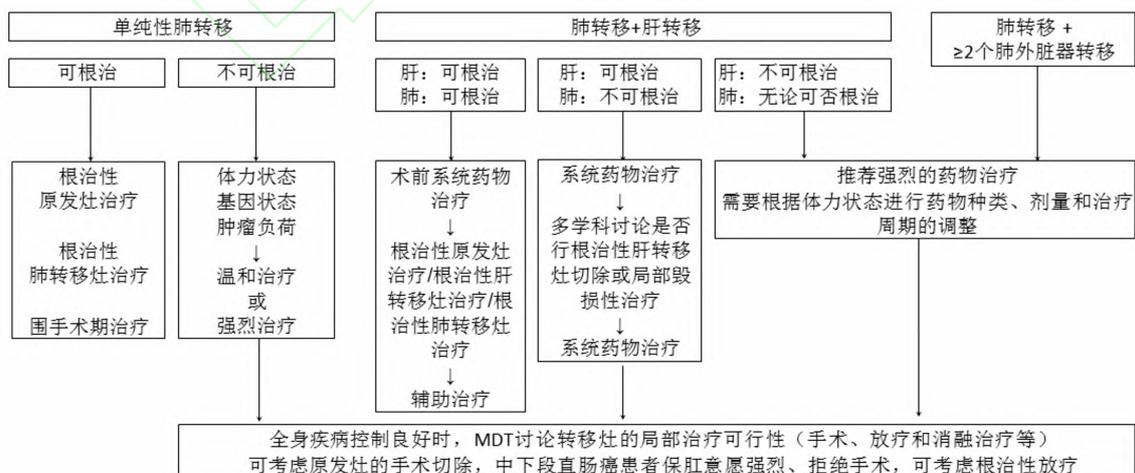
### 3.4 非初发性肺转移

非初发性肺转移均为异时性转移,为异质性较大的1组疾病。与初发异时性转移不同的是,这部分患者既往已接受过前期药物的治疗,药物疗效相应较低,且肿瘤医师已经能够根据既往的治疗反应了解肿瘤的生物学行为。本共识推荐在MDT对患者的体力状态、既往治疗的疗效和不良反应、停药间隔以及肿瘤的生物学行为进行综合考量后,参考“3.3 初发异时性肺转移”的推荐流程制定最终决策(图2)。

## 4 同时性肺转移

### 4.1 单纯性可切除性肺转移

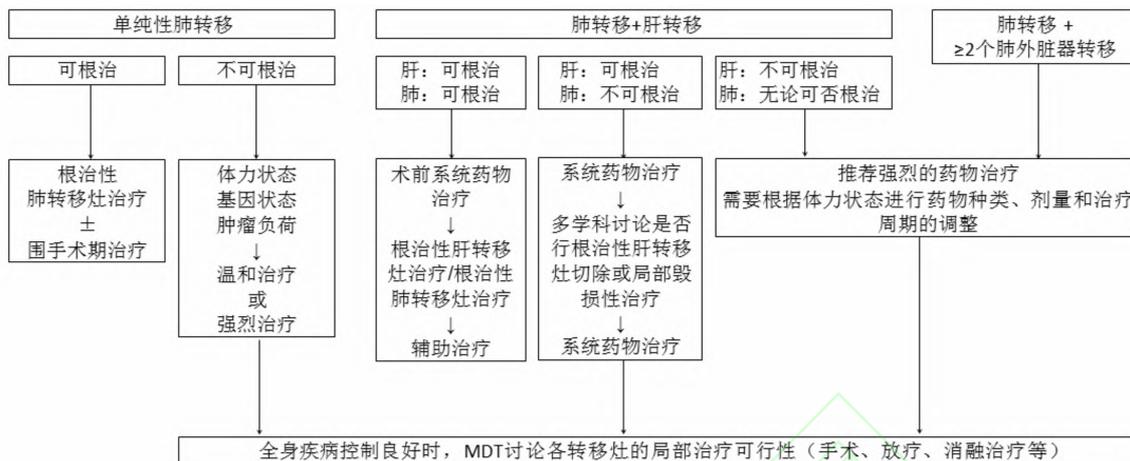
约9.4%~12.2%的肺转移患者适合进行局部治疗<sup>[3-4]</sup>,主要包括R0手术、放疗或消融术。尽管没有成熟的随机对照研究,但手术被认为是获益可能最明确的局部治疗方式。现有的多数回顾性研究结论仍支持手术治疗优于单纯化疗:切除肺内病灶后,5年生存率为35%~70%,10年生存率为20%~30%<sup>[15,37-54]</sup>;而单纯药物治疗患者5年总生存率仅20%左右<sup>[55]</sup>。因而,推荐对可切除的肺转移患者应积极采取手术切除,若因肿瘤部位、预计残存肺功能、患者耐受性和患者意愿等因素综合考虑不适合手术的患者,可考虑进行放疗和消融术作为替代手段<sup>[56]</sup>。



注 对于肺转移+肝外的任意1处肺外转移,参考“肺转移+肝转移”治疗原则;对于原发灶不可切除者,在强烈药物治疗后重新评估原发灶的可切除性,若转化为可切除肿瘤则参考以上流程,若仍不可切除则在多学科讨论下制定综合治疗方案。

图1 同时性肺转移治疗原则

Fig.1 Principles of treatment for synchronous lung metastases



注 对于肺转移 + 肝外的任意 1 处肺外转移,参考“肺转移 + 肝转移”治疗原则;对于初发异时性肺转移伴局部复发,若局部复发病灶可被根治则将局部复发病灶等同于原发灶(参考“同时性肺转移治疗原则”),若局部复发病灶不可根治则将其等同于 1 处不可根治的转移灶;对于非初发异时性肺转移,推荐在 MDT 对患者的体力状态、既往治疗的疗效和不良反应、停药间隔以及肿瘤的生物学生行为进行综合的判断后进行最终决策。

图 2 异时性肺转移治疗原则

Fig. 2 Principles of treatment for metachronous lung metastases

4.1.1 手术治疗 手术切除原则:一般来说,肺转移病灶的切除首选亚肺叶切除,例如楔形切除或肺段切除,但在少数情况下,由于肿瘤较深或在术中出血等情况,不得已行肺叶切除,这些患者的预后相对较差。即使 R0 手术,具有以下因素的患者预后也较差:多发肺转移、肺门或纵隔淋巴结转移、术前 CEA 水平升高、转移灶较大、无瘤间期(disease free interval, DFI)较短、高龄、原发灶分期晚、原发灶位于直肠、手术未达 R0(表 1)。

表 1 结直肠癌肺转移切除术后的预后因素

Table 1 Prognostic factors after resection of colorectal cancer lung metastases

预后较差的因素	注释
多个转移病灶	> 1 较差 <sup>[15,38,46-47,49]</sup> 若转移数量 > 4 个或双肺转移,预后更差 <sup>[40-41]</sup>
肺门/纵隔淋巴结有转移	淋巴结有转移,生存较差 <sup>[42,44-45,47,49,51,53]</sup>
术前 CEA 水平高	> 5 ng/mL,生存较差 <sup>[45-47,49,52-53]</sup>
肿瘤直径较大	肿瘤直径越大,生存越差 <sup>[46]</sup>
DFI	DFI < 24 个月,生存较差 <sup>[38]</sup>
高龄	> 70 岁,预后较差 <sup>[41]</sup>
原发肿瘤分期晚	治疗原发肿瘤时,分期晚则预后差 <sup>[48]</sup>
原发肿瘤位于直肠	直肠癌较结肠癌预后差 <sup>[37]</sup>
R1 或 R2 切除	R1 或 R2 切除预后差 <sup>[45,54]</sup>
肺叶切除	肺叶切除比楔形或肺段切除预后差 <sup>[52]</sup>

注 CEA:癌胚抗原(carcinoembryonic antigen);DFI:无瘤间期(disease free interval)。

对于术前检查未怀疑肺门/纵隔淋巴结转移的患者,术中可不常规进行淋巴结的清扫;若怀疑淋巴结转移,术中可则考虑进行淋巴结活检或清扫。

围手术期药物治疗:对于可切除性肺转移,围手术期治疗的目的是提高 R0 切除率及降低术后复发风险。术前药物治疗还可以帮助判断肿瘤的生物学生行为;若在术前药物治疗过程中出现进展,通常预后较差,即使行手术治疗也容易再次复发。因而术前药物治疗能够筛选出更加适合手术的患者;并且可以帮助判断药物的疗效,从而决定术后治疗的方案选择<sup>[57]</sup>。但是,目前尚缺乏结直肠癌肺转移相关的术前药物治疗的临床研究数据,其是否改善患者无瘤生存时间(disease free survival, DFS)及总生存时间(overall survival, OS)尚不明确。肺转移局部治疗时,最担心的是出现新发病灶,所以建议在首次发现肺转移时采用药物治疗 2~3 个月,来动态观察是否在治疗期间出现新发病灶,同时控制肿瘤、判断疗效;但在药物治疗期间有少数患者可能出现疾病进展而错失手术治疗机会,故建议详细评估临床获益及进展风险后确定是否行术前药物治疗<sup>[58]</sup>,治疗方案可选择以奥沙利铂或伊立替康为基础的化疗联合靶向药物治疗。

对于直肠癌,目前并没有研究专注于同时性肺转移的围手术期治疗。对于 T3-4 或 N+ 的中下段直肠癌患者,推荐原发灶及肺转移灶术前行充分的系统药物治疗和术前直肠新辅助放疗。术后根据对

术前治疗的肿瘤应答和体力评分,完成整个围手术期≤6个月的治疗;对于未行直肠癌术前治疗的患者,推荐术后进行6个月的以奥沙利铂为基础的联合化疗±放疗。具体实施方案应在多学科指导下完成(表2)。

表2 肺转移初始可切除患者治疗策略

Table 2 Treatment strategy for patients who initially have resectable lung metastases

临床状况	治疗策略
中下段直肠癌: T3-4 或 N+	术前系统药物治疗/直肠新辅助放疗,切除原发灶/切除肺转移灶,辅助化疗 术前系统药物治疗/直肠新辅助放疗,切除原发灶,系统药物治疗,切除肺转移灶,辅助化疗
中下段直肠癌: T1-2N0	术前系统药物治疗,切除原发灶,切除肺转移灶,辅助化疗
上段直肠癌和结肠癌:T1-4N0-2	切除原发灶,系统药物治疗,切除肺转移灶,辅助化疗 切除原发灶,切除肺转移灶,辅助化疗

4.1.2 非手术局部治疗手段(放疗和消融等) 对于肺转移瘤病灶能够切除但不适合或拒绝手术的患者,可考虑非手术局部治疗手段,主要包括 SBRT 和消融术。同手术治疗原则一样,拟行 SBRT 或消融术前,需评估原发灶情况,并在肿瘤整体控制良好的情况下进行;药物治疗原则同围手术期治疗。对于单发肺转移,若位于外带,首先考虑射频术,若位于中带,射频治疗和放疗均可考虑,若位于内带或靠近血管,首先考虑放疗<sup>[56]</sup>;对于多发肺转移,则可在多学科讨论下,决定相应的治疗手段。

(1)肺转移灶放疗 放疗是针对肺转移病灶有效的局部治疗方式,随着放疗和影像技术的发展,SBRT 在早期肺癌以及肺转移病灶治疗中的应用越来越广泛<sup>[59-60]</sup>。国际权威组织定义 SBRT 为高精度、高剂量和少分次的外放疗<sup>[61-63]</sup>。SBRT 区别于常规放疗最大的特征是在尽量少分次的治疗中给予较大的放疗剂量,以获得较好的肿瘤生物杀伤效果;为减小正常组织损伤,放疗范围与靶区高度一致以及靶区之外剂量迅速跌落非常关键。目前尚缺乏大宗病例的 SBRT 治疗结直肠癌肺转移的报道,但是已有回顾性单中心的数据或 I/II 期研究数据<sup>[64-76]</sup>,所采用的剂量分割不一致,多数集中在 1~3 分次,单次剂量 5~30 Gy 不等,2 年的肿瘤局部控制率波动在 53%~96% 之间,但如果剂量足够高(生物等效剂

量 >94 Gy),局部控制可达到 90% 以上;与此同时,相应的 1 年、2 年和 5 年的总生存率分别为 83%~100%、43%~76% 和 39%~49%,这个数据与结直肠癌肺转移病灶切除后的生存率相似<sup>[77]</sup>。SBRT 耐受性很好,3 级不良反应发生率 <5%,≥4 级不良反应罕有报道。目前仍然缺乏结直肠癌肺转移灶 SBRT 对比手术或消融治疗的前瞻性头对头的比较。

SBRT 适应证:结直肠癌肺转移病灶是否采用放疗需要考虑以下 3 个因素。①肺转移病灶数目、大小和分布:肺转移灶 SBRT 需要尽量降低正常组织的损伤,特别是要求对正常肺组织进行保护<sup>[78]</sup>。因此转移灶个数不宜太多,以 1~3 个为宜,小病灶 ≤5 个;转移灶分布相对局限、集中在同侧肺是行 SBRT 的有利条件;转移灶体积不宜过大,以最大径 ≤5 cm 为宜。肺部病灶的部位也是重要因素,区分肺的中央区和外周区具有重要作用,位于肺中央区的病灶被认为中央型病灶<sup>[79]</sup>。从肺癌的经验看,中央型较周围型病灶 SBRT 发生严重不良反应的风险明显升高<sup>[80-82]</sup>。②肺部是否合并基础疾病:研究显示,合并间质性肺病患者接受肺部 SBRT 后 2~5 级的放射性肺炎发生率升高<sup>[83]</sup>。但是肺部 SBRT 通常对肺功能影响极小<sup>[84-86]</sup>。对于既往接受过胸部放疗的患者,肺部再程 SBRT 亦可获得较好的局部控制率,但 3~5 级的不良反应发生率显著增高,尤其是病灶大者和中央型病灶<sup>[87-90]</sup>,因此再程 SBRT 不常规推荐。③年龄:年龄并非制约 SBRT 使用的因素,已有多项研究证实 SBRT 在年龄 >75 岁患者中的疗效和安全性<sup>[91-93]</sup>,在这些高龄患者中,ECOG 评分 0~1 分、预期寿命 ≥6 个月者,可能从肺转移灶 SBRT 中获益。除以上这些因素以外,需要强调的是,还需考虑进行放疗的单位是否具备 SBRT 的仪器设备和进行精准放疗的技术与经验,如果以上设备与人员条件均不具备,则不建议进行肺转移灶的 SBRT 治疗,应进行常规分割的放疗。

SBRT 原则:①SBRT 的生物等效剂量 ≥100 Gy 可获得更好的肿瘤控制;②对中心型肺转移病灶,≤3 次的 SBRT 方案应当避免(对于极端中央型肺转移病灶(紧邻中央气道),可考虑 6~15 次的剂量分割方案或常规分割照射);③对于最大径 ≥5 cm 的肺转移病灶,慎重考虑使用 SBRT;④肺部 SBRT 所涉及的危及器官包括正常肺组织、支气管树、食管、肋骨/胸壁、大血管、心脏、臂丛和脊髓等,需要精确勾画并加以限制剂量;⑤目前观察到的非常严重的 SBRT 治疗反应包括肺功能下降、细菌性肺炎、胸膜

渗出和大咯血等,需要谨慎对待,但发生率极低;⑥推荐利用不同技术限制或追踪肺转移灶的动度,在每次 SBRT 前通过图像引导系统确认肺转移灶的准确位置,如有条件每次 SBRT 中监测肺转移灶的动度并调整;⑦对于潜在有发生严重不良反应可能的治疗计划,应与患者充分沟通,取得患者和(或)家属的充分知情同意。

(2) 消融治疗 在结直肠癌肺转移中主要有射频、微波和冷冻消融等治疗方法,激光消融与高强度聚焦超声消融很少用于肺部肿瘤<sup>[66]</sup>。

消融适应证:根治性消融是指通过消融治疗,使局部肿瘤组织完全坏死,有可能达到治愈效果。对于结直肠癌肺转移灶,单侧肺病灶数目 $\leq 3$ 个(双侧肺病灶 $\leq 5$ 个)、多发转移灶的最大直径 $\leq 3$ cm、单侧单发转移灶的最大直径 $\leq 5$ cm、且无其他部位的转移可考虑局部消融治疗。对于双侧肺转移灶,不建议双侧同时进行消融治疗。

消融治疗原则:①对于直径 $\leq 3$ cm的肺转移瘤,3种主要消融方式(射频、微波和冷冻消融)治疗效果相似,射频消融电极的适形性好,可以通过调节消融电极来保护邻近脏器,但是受血流和气流的影响较大;②对于直径 $> 3$ cm,微波消融因其消融时间短和消融范围大更加适合用于此类病例,且微波消融受到血流灌注的影响小,更加适合治疗邻近大血管的肿瘤;③冷冻消融形成的冰球边界清晰,可用于邻近重要脏器的肺转移。冷冻消融较少引起局部疼痛,对于肿瘤距离胸膜 $\leq 1$ cm或有骨转移引起骨质破坏的病灶,冷冻消融优于微波消融和射频消融。但冷冻消融在治疗过程中消耗患者血小板,因此凝血功能差的患者应避免使用。

消融禁忌证:①病灶周围感染性及放射性炎性反应没有很好控制者,穿刺部位皮肤感染、破溃;②严重的肺纤维化,尤其是药物性肺纤维化;③有严重出血倾向、血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 和凝血功能严重紊乱者,在经皮消融前抗凝治疗和(或)抗血小板药物应停用 $\geq 5$ d;④消融病灶同侧恶性胸腔积液;⑤肝、肾、心、肺、脑功能严重不全者,严重贫血、脱水及营养代谢严重紊乱且无法在短期内纠正或改善者,严重全身感染、体温 $> 38.5^\circ\text{C}$ 者;⑥ECOG评分 $> 3$ 分;⑦植入心脏起搏器的患者不建议使用射频消融。

#### 4.2 单纯性潜在可切除性肺转移

目前对于潜在可切除的肺转移无明确定义。对于多数初始不可切除的肺转移患者而言,不可切除

因素为肺转移灶分布广泛且数目较多;但是,少数患者肺转移灶数目较少,但其因转移灶与重要结构关系紧密而不可切除,这部分患者有可能通过强烈的转化治疗而获得 R0 手术机会。小样本研究显示,肺转移灶的转化率为 5.7%~7.1%<sup>[94-95]</sup>。目前缺乏肺转移转化治疗方案的有效率数据,推荐参考肝转移的治疗方案:选用 FOLFOX(5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙+奥沙利铂)/CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)或 FOLFIRI(5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙+伊立替康)/CapeIRI(卡培他滨+伊立替康)联合靶向治疗或 FOLFOXIRI 方案(5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)。靶向药物应该根据 RAS/BRAF 基因及原发灶部位选择。每 6~8 周由 MDT 团队评估疗效和可切除性,第 1 次评估的效果可作为转化能否成功的独立预测因子;转化成功的患者应尽早行根治性手术治疗(表 3)。

表 3 潜在可切除肺转移的治疗策略

Table 3 Treatment strategy for potentially resectable lung metastases

临床状况	治疗策略
肺转移灶初始潜在可切除患者 <sup>a</sup>	转化治疗,切除原发灶,切除肺转移灶,术后辅助治疗 切除原发灶,转化治疗,切除肺转移灶,术后辅助治疗 <sup>b</sup>

注 <sup>a</sup> 需在 MDT 讨论下判断是否为潜在可切除;<sup>b</sup> 肺转移灶初始潜在可切除转化成功经 R0 切除后,建议按术前治疗方案行术后辅助治疗。

#### 4.3 单纯性不可切除性肺转移

不可切除肺转移患者应行姑息治疗,包括全身系统治疗和姑息性局部治疗。全身系统治疗原则应充分考虑治疗目的和药物毒性<sup>[4]</sup>,可考虑联合化疗或单药化疗 $\pm$ 靶向治疗;对于无症状的单纯性肺转移,尤其是转移瘤较小(如病灶 $< 1$ cm)、预后良好的患者,也可考虑定期观察。在一线、二线治疗失败后,瑞戈非尼是 1 种选择<sup>[96]</sup>。需要特殊说明的是,在使用抗血管类药物如瑞戈非尼<sup>[97]</sup>或呋喹替尼时,疗效的评价标准除肺转移病灶的大小外,还应该参考肿瘤密度的变化。此外,由于部分肺转移患者可能长期生存,在经过多线或较长时间治疗后,应注意转移灶基因状态是否会改变,进而影响系统治疗效果。对于有条件的患者,可考虑在疾病进展时对肺内病灶再次活检或使用液体活检技术充分了解肿瘤的基因改变情况<sup>[36]</sup>。

姑息性局部治疗:原发灶和肺内肺外转移灶无

法全部根治性切除时,针对肺转移灶(全部或部分)的局部治疗手段。姑息性局部治疗所带来的生存获益尚不明确,目前其主要用于改善肺转移灶导致的相关症状,或由于肿瘤异质性导致部分肺转移病灶增大时尝试(其他肺内病灶稳定、甚至缩小)。北京大学肿瘤医院的回顾性分析发现,在治疗初始阶段采取积极的姑息性局部治疗是生存期延长的独立预后因素<sup>[4]</sup>。目前已有多种非手术的局部治疗手段应用于临床,使并发症发生率大为减少,因此,专家组建议在多学科指导下,在系统治疗后,根据具体病情可谨慎考虑尝试行姑息性肺转移灶局部治疗。

#### 4.4 肺转移合并任意 1 处肺外转移

肺转移是常见转移类型中预后最好的亚型<sup>[10]</sup>,因而当肺转移合并任意 1 处其他部位的远处转移时,除非肺转移负荷量较大而且有症状,通常将其他远处转移病灶作为治疗时的主要考量因素。故本共

识以肝转移为例进行相应建议的推荐(表 4);其他部位的转移参考肝转移。对于潜在可切除或不可切除的转移灶,若通过治疗转化为可切除,则纳入相应路径进行管理。

#### 4.5 肺转移合并 ≥2 处肺外转移

若除肺转移外,还存在 ≥2 处其他转移时,此时已不属于寡转移的范畴,本共识推荐以全身姑息性药物治疗为主,治疗过程中根据药物疗效及肿瘤生物学行为,在 MDT 讨论下决定是否加用局部治疗(表 5)。

#### 4.6 多器官转移灶可切除性评估、手术时机选择及综合治疗原则

多器官(包括肺转移)转移结肠癌的多器官转移灶可切除性评估、手术时机选择及综合治疗需要经 MDT 讨论后决定治疗策略。针对结直肠原发病灶和多器官转移病灶,评估方式见表 6。

表 4 肺转移合并肝转移的治疗策略

Table 4 Treatment strategy for lung metastases with liver metastasis only

临床状况		临床策略	
结直肠癌原发病灶无明显症状,肺外仅有肝转移	肺转移灶可根治	肝脏转移灶可根治	原发灶、肺转移灶和肝脏转移灶分期的根治性局部治疗 <sup>a</sup> ,局部治疗前、后给予 6 个月的围手术期治疗 <sup>b</sup>
	肺转移灶不可根治	肝脏转移灶不可根治	全身系统治疗 <sup>c</sup>
		肝脏转移灶可根治	在全身系统治疗 <sup>c</sup> 有效的基础上,可择期行肝脏转移灶根治性局部治疗 <sup>d</sup>
		肝脏转移灶不可根治	全身系统治疗 <sup>c</sup>

注 <sup>a</sup> 推荐在 MDT 讨论下决定局部治疗顺序以及方式(目前认为肺转移灶切除手术术式的选择对患者预后影响甚微。如肝转移灶和肺转移灶均为技术性可手术切除病灶,可对转移灶进行同时或异时切除,建议首先切除难度较大的转移灶。但考虑到患者肺转移灶切除后肺功能降低对手术麻醉的影响,在肺转移灶和肝转移灶手术差异不大时,通常建议先进行肝转移灶切除<sup>[13]</sup>),SBRT 或射频消融也是肺转移灶局部治疗的有效方式,特别是对于非技术性不可手术切除的肺转移病灶,更推荐使用 SBRT 或消融治疗<sup>[76,98-100]</sup>;<sup>b</sup> 围手术期治疗包含新辅助治疗和辅助治疗(新辅助化疗可减小术前肿瘤的体积及降低体内微小转移的发生,可提高手术根治性切除率。为了限制药物性肝损害发生,新辅助化疗的周期一般限于 2~3 个月,同时可根据患者的体力评分、RAS 和 BRAF 基因突变情况及肿瘤负荷决定是否联合靶向治疗);<sup>c</sup> 需根据患者的体力状态、原发灶部位、分子生物学特征和预后情况综合制定全身系统治疗方案;<sup>d</sup> 对肺转移灶无法进行技术性根治切除的患者,肝转移灶切除可能带来生存获益<sup>[10]</sup>,但这类患者的筛选应该在 MDT 讨论下决定。

表 5 肺转移合并 ≥2 处肺外转移的治疗策略

Table 5 Treatment strategy for lung metastases with two and above extrapulmonary metastasis sites

临床状况		临床策略	
结直肠癌原发病灶无明显症状,肺外转移包括以下 ≥2 种脏器的转移:肝、腹膜、盆腔种植、卵巢、腹腔淋巴结及浅表淋巴结、颅脑和骨等	肺转移灶可根治	肺外转移灶可根治	全身药物系统治疗 <sup>a</sup> 为主,谨慎筛选该类患者进行肺转移灶和其他转移灶的局部根治 <sup>b</sup>
	肺转移灶不可根治	肺外转移灶不可根治	全身姑息性治疗 <sup>a</sup>
		肺外转移灶可根治	全身姑息性治疗 <sup>a</sup>
		肺外转移灶不可根治	全身姑息性治疗 <sup>a</sup>

注 <sup>a</sup> 需根据患者的体力状态、原发灶部位、分子生物学特征和预后情况综合制定全身药物系统治疗方案;<sup>b</sup> 除肝转移外,肺外转移病灶也可能为腹膜转移、盆腔种植转移、卵巢转移、腹腔淋巴结及浅表淋巴结转移、颅脑转移和骨转移等。目前针对上述肺外转移病灶切除治疗后是否能为患者带来生存获益尚存在争论,仅少数研究认为部分器官转移病灶(如腹膜转移、卵巢转移和腹腔淋巴结转移)进行根治性 R0 切除后可能改善患者生存。因此需要谨慎筛选该类患者进行肺转移灶和其他转移灶的局部治疗,首先推荐全身系统性的药物治疗<sup>[56]</sup>。

表 6 结直肠原发灶及多器官转移灶评估方法

Table 6 Methods for evaluating lung metastases with two and above extrapulmonary metastasis sites

临床状况	评估方法
结直肠原发病灶	肠镜明确原发病灶位置、肿瘤大小、占肠腔比例,行活检明确病理(包括分子生物学检测、RAS/BRAF 基因状态、微卫星状态和 HER2 状态等) 全腹部增强 CT 检查
肺转移灶	胸部高分辨 CT 检查 <sup>a</sup> 胸部增强 CT 检查(存在纵隔淋巴结转移时) 肺功能评估
肝脏转移灶	肝脏增强 MRI 检查 <sup>a</sup>
其他转移灶	盆腔增强 MRI 检查(存在盆腔种植转移) 骨 ECT 检查(有骨转移相关症状) PET-CT 检查 <sup>b</sup>

注 <sup>a</sup> 针对肺外转移灶仅有肝转移的患者(目前推荐胸部高分辨 CT 进行肺部病灶可切除性评估,同时应用全腹部增强 CT 和肝脏增强 MRI 检查对肝脏病灶进行可切除性评估<sup>[102-104]</sup>。在技术性可切除评估之外,生物学行为的评估也需要考虑。目前认为,肝转移病灶 > 5 个、肺转移病灶 > 3 个、新辅助治疗后肿瘤仍进展的患者,根治性切除后预后不佳<sup>[105-106]</sup>);<sup>b</sup> 目前 PET-CT 检查仅针对术前无法明确是否为转移的肺部病灶或肺外病灶时应用,一般认为肺内病灶 > 1 cm 时 PET-CT 检查的价值更大<sup>[107]</sup>。

目前,通常推荐初治时即对可根治的肺转移灶和肺外转移灶进行手术切除,也可在术前新辅助化疗后进行手术切除。同时,可根治的肺转移灶和肺外转移灶,无论针对原发灶为同时性或异时性,根治性手术均可同时或异时进行,通常推荐先进行所有病灶中手术难度较大的病灶,并且需要考虑患者的肺功能储备,以降低患者因肺转移灶切除后肺功能下降导致非技术性不可手术切除原发灶或肺外转移灶的风险。针对初始不可切除的多器官(包括肺转移)转移,目前认为并不能通过化疗联合靶向治疗转化成可切除的多器官转移。但是,在少数对化疗或化疗联合靶向治疗特别敏感的患者中,也可能出现转化成功的病例。

#### 4.7 同时性肺转移直肠癌特殊情况处理

在局部进展期(T3-4 或 N+)的中下段(距肛缘 ≤ 10 cm)直肠癌接受术前的新辅助放化疗,尤其是全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)的模式后,原发灶可以达到很好的长期控制,完全病理缓解率(pathological complete remission, pCR)在 25% ~ 30%。尽管对于转移性中低位直肠癌新辅助放化疗地位和全程管理策略尚缺乏大样本临床研究数据指引,但由于中下段直肠癌手术可能会明显地

影响生活质量(术后并发症和造口护理等)。因此,针对局部可切除的中下段直肠癌伴同时性肺转移,本共识就原发灶的处理作如下推荐:当治疗目标为 NED 状态时,推荐行术前系统药物治疗和原发灶新辅助放疗,后行原发灶和转移灶的根治性切除,转移灶和原发灶的处理顺序需 MDT 讨论决定;若患者保肛意愿强烈、拒绝手术,可选择在 TNT 模式治疗后,行转移灶根治性治疗,密切随访观察原发灶情况。对于无法达到 NED 的患者,在全身药物系统治疗后疾病稳定阶段,多学科讨论及征求患者意愿后可考虑行原发灶放疗/切除<sup>[108-109]</sup>。

#### 5 初发异时性肺转移

初发异时性肺转移主要包括在计划的新辅助治疗期间出现的或原发灶切除术后出现的肺转移。对于前者,参考“3.2 同时性肺转移”的相应部分;对于后者,若同时伴有局部复发,当局部复发病灶可根治时,则将局部复发等同于原发灶,参考“3.2 同时性肺转移”进行处理,若局部复发病灶无法根治,则将其视为 1 处不可切除的转移病灶后,参考图 2 的路径进行处理。总体治疗原则与同时性肺转移相近,此处不作赘述,仅就单纯性可切除肺转移的围手术期治疗进行讨论。

由于无局部复发患者的围手术期治疗仅仅由肺转移灶决定,且可切除的异时性肺转移的预后优于同时性肺转移<sup>[13-15]</sup>,因此理论上,应与同时性单纯性肺转移有所不同。但遗憾的是,目前有关围手术期治疗的研究并未将可切除性单纯同时性肺转移和单纯异时性肺转移区分开来。目前仅有一项小样本的研究单纯纳入异时性肺转移的患者(中位 DFI 29.1 个月,范围 5 ~ 132 个月),发现辅助化疗组( $n = 44$ )和未辅助化疗组( $n = 17$ )的 5 年生存率分别为 70% 和 29% ( $P = 0.017$ ),但多因素分析却未发现两组间差异具有统计学意义<sup>[110]</sup>。鉴于其他研究纳入的患者以异时性肺转移为主,因此可将这些研究作为异时性肺转移患者围手术期治疗的决策参考:辅助治疗的研究较多<sup>[38,41,47,51,111-112]</sup>,但是其对于预后的改善仍没有得到完全的认同<sup>[14]</sup>;新辅助治疗/围手术期治疗对于预后的影响也存在矛盾<sup>[54,58,113]</sup>。根据预后因素建立预后评分系统<sup>[13,110]</sup>,筛选预后较差者进行围手术期化疗似乎是一种合理的选择,但是回顾性研究显示,能够从辅助治疗中获益的是肺转移术后复发风险低的患者而非风险高的患者<sup>[111]</sup>,甚至无论何种复发风险的患者群体均无法获益于辅助治疗<sup>[112]</sup>。

鉴于以上研究,本共识推荐符合可切除标准的患者,在初治时即行手术治疗<sup>[3,58,113]</sup>;因为围手术期药物治疗有可能优于单纯手术,所以术后可参照局部进展期结肠癌进行化疗方案的选择,推荐以奥沙利铂为基础的化疗。如术前新辅助行伊立替康为基础方案化疗,治疗有效患者术后可继续原方案辅助治疗。围手术期化疗总共 $\leq 6$ 个月<sup>[24,43,58,110,114-115]</sup>。

## 6 随访

结直肠癌肺转移所有病灶在根治性切除或局部毁损性治疗后达到无疾病状态时,一律推荐定期随访。

(1)病史和体检及 CEA 和糖抗原 199(carbohydrate antigen, CA199)监测,每 3 个月 1 次,共 3 年,然后每 6 个月 1 次,共 5 年,5 年后每年 1 次。

(2)胸部平扫或增强 CT 检查,腹/盆增强 CT 或 MRI 检查每 6 个月 1 次,共 3 年,然后每年 1 次共 5 年。

(3)原发灶切除术后 1 年内行肠镜检查。推荐术后 3 年后复查肠镜,之后每 5 年 1 次。如术前肠镜未完成全结肠检查,建议术后 3~6 个月行肠镜检查。随访过程中,一旦肠镜发现晚期腺瘤(绒毛状息肉,息肉 $>1$  cm 或高级别上皮内瘤变),则应 1 年内重复肠镜检查。如果患者发病年龄 $<50$ 岁则应该行更频繁的肠镜检查。

(4)PET-CT 检查不是常规推荐的检查项目,对怀疑复发或远处转移的患者,可考虑行 PET-CT 检查以帮助判断。

## 附录 结直肠癌肺转移分类

### (1) 按照肺转移和原发灶的出现时间

①同时性肺转移:在初始结直肠癌分期检查时发现的肺转移;②异时性肺转移:基线检查后发现的肺转移。

### (2) 按照肺转移和其他远处转移的出现顺序

①初发肺转移:肺脏作为首个远处转移脏器的情况,无论是否伴有其他远处转移,包括所有的同时性肺转移和初发异时性肺转移(原发灶切除术后出现的转移和术前新辅助治疗期间出现的肺转移);②非初发肺转移:在其他转移性疾病治疗过程中出现了肺转移。

### (3) 按照是否伴随肺外转移

①单纯性肺转移:不伴肺外转移(无论是否存在原发灶/局部复发);②非单纯性肺转移:伴有肺外转移(无论是否存在原发灶/局部复发)。

顾问:郑树(浙江大学医学院附属第二医院)、万德森(中山大学附属肿瘤医院)、赫捷(中国医学科学院肿瘤医院)、汪建平(中山大学附属第六医院)

专家编委(按姓氏拼音排序):巴一(天津医科大学附属肿瘤医院)、白春梅(北京协和医院)、白莉(中国人民解放军总医院)、白威(山西省肿瘤医院)、毕峰(四川大学华西医院)、蔡开灿(南方医科大学南方医院)、蔡木炎(中山大学附属肿瘤医院)、蔡三军(复旦大学附属肿瘤医院)、陈功(中山大学附属肿瘤医院)、陈克能(北京大学肿瘤医院)、陈凇(中国人民解放军总医院)、池畔(福建医科大学附属协和医院)、戴广海(中国人民解放军总医院)、邓艳红(中山大学附属第六医院)、丁克峰(浙江大学医学院附属第二医院)、樊青霞(郑州大学第一附属医院)、方维佳(浙江大学医学院附属第一医院)、房学东(吉林大学中日联谊医院)、冯奉仪(中国医学科学院肿瘤医院)、傅传刚(同济大学附属东方医院)、傅琦涵(浙江大学医学院附属第二医院)、顾晋(北京大学肿瘤医院)、顾艳宏(江苏省人民医院)、何裕隆(中山大学附属第七医院)、贾宝庆(中国人民解放军总医院)、姜可伟(北京大学人民医院)、金晶(中国医学科学院肿瘤医院)、来茂德(浙江大学医学院)、兰平(中山大学附属第六医院)、李德川(浙江省肿瘤医院)、李恩孝(西安交通大学第一附属医院)、李健(北京大学肿瘤医院)、李进(同济大学附属东方医院)、李乐平(山东省立医院)、李明(北京大学肿瘤医院)、李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)、李永恒(北京大学肿瘤医院)、李忠武(北京大学肿瘤医院)、梁小波(山西省肿瘤医院)、梁智勇(北京协和医院)、林国乐(北京协和医院)、林锋(中山大学附属第六医院)、刘洪俊(山东省立医院)、刘天舒(复旦大学附属中山医院)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院)、柳建中(天津医科大学附属肿瘤医院)、潘宏铭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、潘志忠(中山大学附属肿瘤医院)、曲秀娟(中国医科大学附属第一医院)、裴海平(中南大学湘雅医院)、邱萌(四川大学华西医院)、任黎(复旦大学附属中山医院)、沈琳(北京大学肿瘤医院)、申占龙(北京大学人民医院)、盛伟琪(复旦大学附属肿瘤医院)、孙建国(陆军军医大学新桥医院)、孙凌宇(哈尔滨医科大学附属第四医院)、宋纯(同济大学附属东方医院)、宋丽杰(郑州大学第一附属医院)、孙应实(北京大学肿瘤医院)、陶敏(苏州大学附属第一医院)、王畅(吉林大学第一医院)、王海江(深圳市第三人民医院)、王俊(北京大学人民医院)、王树滨(北京大学深圳医院)、王晰程(北京大学肿瘤医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、王屹(北京大学人民医院)、王自强(四川大学华西医院)、武爱文(北京大学肿瘤医院)、吴楠(北京大学肿瘤医院)、夏立建(山东省千佛山医院)、肖毅(北京协和医院)、邢宝才(北京大学肿瘤医院)、熊斌(武汉大学中南医院)、徐建明(中国人民解放军第三〇七医院)、徐农(浙江大学医学院附属第一医院)、徐瑞华(中山大学附属肿瘤医院)、徐忠法(山东省医学科学院附属医院)、许剑民(复旦大学附属中山医院)、姚宏伟(首都医科大学附属北京友谊医

院)、杨帆(北京大学人民医院)、杨跃(北京大学肿瘤医院)、叶颖江(北京大学人民医院)、于甬华(山东省肿瘤医院)、于跃明(河北医科大学第四医院)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院)、岳金波(山东省肿瘤医院)、张敬东(辽宁省肿瘤医院)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张苏展(浙江大学医学院附属第二医院)、张卫(海军军医大学附属长海医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、张忠涛(首都医科大学附属北京友谊医院)、章真(复旦大学附属肿瘤医院)、赵林(北京协和医院)、赵任(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、周福祥(武汉大学中南医院)、周俭(复旦大学附属中山医院)、朱旭(北京大学肿瘤医院)

**秘书组(按姓氏拼音排序):**陈鹏举(北京大学肿瘤医院)、李少雷(北京大学肿瘤医院)、唐源(中国医学科学院肿瘤医院)、王正航(北京大学肿瘤医院)

### 参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [2] Mitry E, Guiu B, Coscinea S, et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study [J]. *Gut*, 2010, 59(10): 1383 - 1388.
- [3] Tampellini M, Ottone A, Bellini E, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(11): 1430 - 1438.
- [4] Wang Z, Wang X, Yuan J, et al. Survival benefit of palliative local treatments and efficacy of different pharmacotherapies in colorectal cancer with lung metastasis: results from a large retrospective study [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(2): e233 - 255.
- [5] Nordholm-Carstensen A, Krarup PM, Jorgensen LN, et al. Occurrence and survival of synchronous pulmonary metastases in colorectal cancer: a nationwide cohort study [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 447 - 456.
- [6] 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003 ~ 2007 年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(3): 179 - 182.
- [7] 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 等. 2013 年中国结直肠癌发病与死亡分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(9): 701 - 706.
- [8] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 104 - 117.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177 - 193.
- [10] Prasanna T, Craft PS, Chua YJ, et al. The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15): abstr 3560.
- [11] van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(5): 457 - 465.
- [12] Watanabe K, Saito N, Sugito M, et al. Incidence and predictive factors for pulmonary metastases after curative resection of colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(4): 1374 - 1380.
- [13] Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, et al. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(4): 495 - 503.
- [14] Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, et al. Management of resectable colorectal lung metastases [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(3): 285 - 296.
- [15] Cho S, Song IH, Yang HC, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasis from colorectal carcinoma [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(2): 303 - 307.
- [16] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6): 527 - 539.
- [17] Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society [J]. *Radiology*, 1996, 200(2): 327 - 331.
- [18] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 697 - 722.
- [19] Nordholm-Carstensen A, Wille-Jorgensen PA, Jorgensen LN, et al. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 4022 - 4030.
- [20] Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen PA, et al. Indeterminate pulmonary nodules in colorectal-cancer: do radiologists agree? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(2): 543 - 549.
- [21] Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, et al. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy [J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 197.

- [22] Kim CH, Huh JW, Kim HR, et al. Indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer: follow-up guidelines based on a risk predictive model [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(6):1145–1152.
- [23] Brent A, Talbot R, Coyne J, et al. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? [J]. *Colorectal Dis*, 2007, 9(9):816–818.
- [24] Baek SJ, Kim SH, Kwak JM, et al. Indeterminate pulmonary nodules in rectal cancer: a recommendation for follow-up guidelines [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4):481–485.
- [25] Jung EJ, Kim SR, Ryu CG, et al. Indeterminate pulmonary nodules in colorectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(10):2967–2972.
- [26] Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2009, 8(2):100–105.
- [27] Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, et al. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign [J]. *Cancer*, 2011, 117(16):3630–3640.
- [28] Hernandez RK, Wade SW, Reich A, et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):44.
- [29] Ackerman R. 外科病理学 [M]. 郑杰, 沈丹华, 薛卫成, 译. 10 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [30] Cejas P, López-Gómez M, Aguayo C, et al. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis [J]. *PLoS One*, 2009, 4(12):e8199.
- [31] Kim MJ, Lee H, Kim JH, et al. Different metastatic pattern according to the KRAS mutational status and site-specific discordance of KRAS status in patients with colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:347.
- [32] Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, et al. Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor [J]. *Anti-cancer Res*, 2017, 37(1):239–247.
- [33] El-Deiry WS, Vijayvergia N, Xiu J, et al. Molecular profiling of 6,892 colorectal cancer samples suggests different possible treatment options specific to metastatic sites [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(12):1726–1737.
- [34] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):738–746.
- [35] Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase II a multiple basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(6):536–542.
- [36] Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. Integrating liquid biopsies into the management of cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(9):531–548.
- [37] Bolukbas S, Sponholz S, Kudelin N, et al. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97(6):1926–1932.
- [38] Borasio P, Gisabella M, Bille A, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(2):183–190.
- [39] Chao YK, Chang HC, Wu YC, et al. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy – a case-matched study [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60(6):398–404.
- [40] Chen F, Hanaoka N, Sato K, et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas [J]. *World J Surg*, 2009, 33(3):505–511.
- [41] Cho JH, Kim S, Namgung M, et al. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13:222.
- [42] Cho JH, Hamaji M, Allen MS, et al. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2014, 98(4):1231–1237.
- [43] Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2):572–579.
- [44] Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2012, 94(6):1796–1800.
- [45] Iida T, Nomori H, Shiba M, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(6):1059–1064.
- [46] Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy

- tomy from colorectal cancer [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2006, 82(1): 254 - 260.
- [47] Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, et al. Preoperative probability model for predicting overall survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(1): 112 - 120.
- [48] Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer; a systematic review of published series [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2007, 84(1): 324 - 338.
- [49] Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, et al. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126(3): 732 - 739.
- [50] Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2010, 89(2): 375 - 380.
- [51] Saito Y, Omiya H, Kohno K, et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(5): 1007 - 1013.
- [52] Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, et al. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(8): 1066 - 1071.
- [53] Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2009, 96(9): 1058 - 1065.
- [54] Younes RN, Abrao F, Gross J. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors [J]. *Int J Surg*, 2013, 11(3): 244 - 248.
- [55] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1065 - 1075.
- [56] Ibrahim T, Tselikas L, Yazbeck C, et al. Systemic versus local therapies for colorectal cancer pulmonary metastasis: what to choose and when? [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2016, 47(3): 223 - 231.
- [57] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer (Version 2. 2018) [EB/OL]. (2018-03-14) [2018-05-31]. <https://www.nccn.org/2018>.
- [58] Hawkes EA, Ladas G, Cunningham D, et al. Peri-operative chemotherapy in the management of resectable colorectal cancer pulmonary metastases [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 326.
- [59] Corso CD, Park HS, Moreno AC, et al. Stage I lung SBRT clinical practice patterns [J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(4): 358 - 361.
- [60] Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 630 - 637.
- [61] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101 [J]. *Med Phys*, 2010, 37(8): 4078 - 4101.
- [62] Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report [J]. *Clin Oncol*, 2011, 23(3): 163 - 164.
- [63] Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(2): 326 - 332.
- [64] Wulf J, Haedinger U, Oppitz U, et al. Stereotactic radiotherapy for primary lung cancer and pulmonary metastases: a noninvasive treatment approach in medically inoperable patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(1): 186 - 196.
- [65] Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1579 - 1584.
- [66] Qi H, Fan W. Value of ablation therapy in the treatment of lung metastases [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2): 199 - 207.
- [67] Pasqualetti F, Montrone S, Vivaldi C, et al. Stereotactic body radiotherapy in patients with lung oligometastases from colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 315 - 319.
- [68] Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 72(2): 398 - 403.
- [69] Martinez-Fernandez MI, Alcalde J, Cambeiro M, et al. Perioperative high dose rate brachytherapy (PHDRB) in previously irradiated head and neck cancer: Results of a phase I/II reirradiation study [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(2): 255 - 259.
- [70] Kim MS, Yoo SY, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy using three fractions for isolated lung recurrence from colorectal cancer [J]. *Oncology*, 2009, 76

- (3) :212 – 219.
- [71] Guo J, Kim H, Kalchman I, et al. The influence of health insurance policy on radiation oncology physician SBRT/SABR use practices: A north American survey [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(3) :524 – 529.
- [72] Guckenberger M, Heilman K, Wulf J, et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study [J]. *Radiother Oncol*, 2007, 85(3) :435 – 442.
- [73] Fritz P, Kraus HJ, Muhlneckel W, et al. Stereotactic, single-dose irradiation of stage I non-small cell lung cancer and lung metastases [J]. *Radiat Oncol*, 2006, 1 :30.
- [74] Carvajal C, Navarro-Martin A, Cacicedo J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal lung oligometastases: preliminary single-institution results [J]. *J BUON*, 2015, 20(1) :158 – 165.
- [75] Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer patients: Outcomes and prognostic factors after long-term follow-up [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(1) :58 – 64.
- [76] Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch (R) patient Registry's experience [J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1) :35.
- [77] Wild AT, Yamada Y. Treatment options in oligometastatic disease: stereotactic body radiation therapy-focus on colorectal cancer [J]. *Visc Med*, 2017, 33(1) :54 – 61.
- [78] Zhao J, Yorke ED, Li L, et al. Simple factors associated with radiation-induced lung toxicity after stereotactic body radiation therapy of the thorax: A pooled analysis of 88 studies [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(5) :1357 – 1366.
- [79] Kong FM, Ritter T, Quint DJ, et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(5) :1442 – 1457.
- [80] Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30) :4833 – 4839.
- [81] Le QT, Loo BW, Ho A, et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1(8) :802 – 809.
- [82] Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3) :677 – 682.
- [83] Ueki N, Matsuo Y, Togashi Y, et al. Impact of pretreatment interstitial lung disease on radiation pneumonitis and survival after stereotactic body radiation therapy for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1) :116 – 125.
- [84] Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. Comprehensive analysis of pulmonary function test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(7) :838 – 844.
- [85] Guckenberger M, Klement RJ, Kestin LL, et al. Lack of a dose-effect relationship for pulmonary function changes after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4) :1074 – 1081.
- [86] Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(5) :1092 – 1099.
- [87] Kelly P, Balter PA, Rebuena N, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(5) :1387 – 1393.
- [88] Trakul N, Harris JP, Le QT, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for reirradiation of locally recurrent lung tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(9) :1462 – 1465.
- [89] Meijneke TR, Petit SF, Wentzler D, et al. Reirradiation and stereotactic radiotherapy for tumors in the lung: dose summation and toxicity [J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(3) :423 – 427.
- [90] Reyngold M, Wu AJ, McLane A, et al. Toxicity and outcomes of thoracic re-irradiation using stereotactic body radiation therapy (SBRT) [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8 :99.
- [91] Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, et al. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35) :5153 – 5159.
- [92] Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11) :2134 – 2146.

- [93] Brooks ED, Sun B, Zhao L, et al. Stereotactic ablative radiation therapy is highly safe and effective for elderly patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(4):900-907.
- [94] Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, et al. Characterization of conversion chemotherapy for secondary surgical resection in colorectal cancer patients with lung metastases[J]. *Oncology*, 2017, 92(3):135-141.
- [95] Li WH. Oncological outcome of unresectable lung metastases without extrapulmonary metastases in colorectal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(26):3318.
- [96] Martinelli E, Sforza V, Cardone C, et al. Clinical outcome and molecular characterisation of chemorefractory metastatic colorectal cancer patients with long-term efficacy of regorafenib treatment[J]. *ESMO Open*, 2017, 2(3):e000177.
- [97] Vanwynsberghe H, Verbeke X, Coolen J, et al. Predictive value of early tumor shrinkage and density reduction of lung metastases in patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(4):377-380.
- [98] Osti MF, Carnevale A, Valeriani M, et al. Clinical outcomes of single dose stereotactic radiotherapy for lung metastases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(6):699-703.
- [99] Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in lung oligometastatic patients: role of local treatments[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9(1):91.
- [100] de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):987-991.
- [101] Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, et al. Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5):1585-1592.
- [102] Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(1):19-31.
- [103] Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, et al. Characterisation of focal liver lesions undetermined at grey-scale US: contrast-enhanced US versus 64-row MDCT and MRI with liver-specific contrast agent[J]. *La Radiologia medica*, 2010, 115(5):714-731.
- [104] Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDGPET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment [J]. *Radiology*, 2010, 257(3):674-684.
- [105] Kim S, Kim HK, Cho JH, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy of colorectal cancers: influence of liver metastasis [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):201.
- [106] Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus[J]. *Oncologist*, 2012, 17(10):1225-1239.
- [107] Hendlisz A, Golfinopoulos V, Garcia C, et al. Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(7):1687-1693.
- [108] Yoon YS, Kim CW, Lim SB, et al. Palliative surgery in patients with unresectable colorectal liver metastases: a propensity score matching analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(3):239-244.
- [109] Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(1):112-120.
- [110] Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(3):444-449.
- [111] Park HS, Jung M, Shin SJ, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy after curative resection of lung metastasis in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(3):928-935.
- [112] Okumura T, Boku N, Hishida T, et al. Surgical outcome and prognostic stratification for pulmonary metastasis from colorectal cancer [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2017, 104(3):979-987.
- [113] Subbiah IM, Blackmon SH, Correa AM, et al. Preoperative chemotherapy prior to pulmonary metastasectomy in surgically resected primary colorectal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16):6584-6593.
- [114] Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, et al. Long-term outcomes after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *Ann Thoracic Surg*, 2015, 99(2):435-440.
- [115] Zabaleta J, Aguinagalde B, Izquierdo JM, et al. The presence of mutations in the K-RAS gene does not affect survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. *ISRN Surg*, 2014, 2014:157586.